

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

280

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LOUIS CERTHOUX

Né à Roussac (Hte-Vienne), le 26 Novembre 1911

LE TRAITEMENT
DE L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE
PAR L'ACÉTYLCHOLINE

Président : M. HENRI CLAUDE, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LOUIS CERTHOUX

Né à Roussac (Hte-Vienne), le 26 Novembre 1911

LE TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE PAR L'ACÉTYLCHOLINE

Président : M. HENRI CLAUDE, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoulLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CUNÉO.
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET.
Clinique des maladies infectieuses.....	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale.....	LENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	HOVELACQUE
dulte	MULON.
Professeurs sans chaire.....	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie.....	BEZANÇON Justin.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie.....	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Urologie.....	FEY.
Parasitologie.....	GALLIARD.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie.....	GAYET.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique..	HUGUENIN.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique.....	LACOMME.

MM.

Obstétrique.....	LANTUÉJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GU.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Pharmacologie.....	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiâtrie	LEVY-VALENS.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique..	OBERLING.
Pathologie chirurgicale..	PETIT-LUTAU.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Physiologie.....	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale..	SÈNEQUE.
Pathologie expérimentale	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique.....	VIGNES.
Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.

MM.

Anatomie pathologique..	LEROUX.
Parasitologie.....	NEVEU-LEMAIRE.
Physique.....	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI. ALAJOUANINE. AUBERTIN. ERULÉ. CHABROL. CHIRAY. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. PASTEUR-VALLERY- RADOT. SEZARY.	Clinique médicale	BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. HEITZ-BOYER. MOURE. QUENU. SCHWARTZ. VELTER.	Clinique chirurgicale
MM. ECALLE GUENIOT. LE LORIER. LEVY-SOLAL. METZGER.	Clinique obstétricale..		

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE
MORT POUR LA FRANCE LE 30 OCTOBRE 1918.

A qui je dédie cette thèse.

A MA MERE ET A MES GRANDS PARENTS

Faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont toujours imposés pour nous.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur H. CLAUDE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES MENTALES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Hommage de notre respectueuse
reconnaissance pour l'honneur
qu'il nous a fait en acceptant
de présider cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR J. DE LÉODARDY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES
MÉDECIN DE L'HOPITAL

*Qui fut notre premier maître et
que nous avons tant apprécié.
C'est un doux devoir pour
nous de vous dire notre pro-
fonde reconnaissance et de
vous exprimer nos remercie-
ments pour vos excellentes
leçons et la bienveillance que
nous avons toujours trouvée
auprès de vous.*

A M. LE DOCTEUR P. DÉSCAZALS
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
CHIRURGIEN DE L'HOPITAL
PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES

*A qui nous adressons nos remer-
ciements pour ses excellents
conseils et la sympathie qu'il
nous a témoignée.*

A M. LE DOCTEUR L. BOURGUIGNON
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*En témoignage de reconnaissance
pour les leçons dont il nous a
fait profiter.*

A M. LE DOCTEUR M. PASQUET
RADIOLOGISTE SUPPLÉANT DE L'HOPITAL

*En remerciement du bon accueil
qu'il nous a toujours réservé.*

A mes Maîtres de l'Asile de Naugeat-Limoges :

M. le Docteur A. CALMETTES.

M. le Docteur H. NOYER.

M. le Docteur E. BAUER.

*Témoignage de sincère recon-
naissance.*

A M. LE DOCTEUR A. MÉZIE

MÉDECIN DIRECTEUR DE L'ASILE DE FLEURY-LES-AUBRAIS

*Hommage de notre gratitude
pour la bienveillance que vous
nous avez toujours témoignée.*

A M. le Docteur P. BEAUSSART.

A M. le Docteur P. MENUAU.

A TOUS MES MAITRES DE L'HOPITAL
ET DE L'ECOLE DE MEDECINE DE LIMOGES

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Aux Docteurs :

G. MARQUET, E. PUJOL, L. VALLADE

*En souvenir de nos années d'étu-
des.*

CHAPITRE PREMIER

ANALYSE CLINIQUE DE L'ETAT DE MAL EPILEPTIQUE

L'état de mal épileptique ne semble pas avoir été décrit par les anciens auteurs et ce n'est qu'en 1824 qu'on en trouve la première définition donnée par Calmeil. « Il y a des cas où un accès à peine fini un autre recommence et successivement coup sur coup, si bien qu'on peut compter 40, 60 accès sans interruption : C'est ce que les malades appellent entre eux l'état de mal ».

Herpin donnait à ces accidents le nom de paroxysmes et en connaissait la gravité.

L'état de mal a été étudié avec soin pour la première fois par Bourneville et on peut le définir de la façon suivante avec cet auteur : Une série d'accès qui peuvent être subintrants, croissant en progression régulière, s'accompagnant d'une température élevée, suivi dans les cas guéri d'un épuisement considérable mais ayant une tendance naturelle vers la mort.

Circonstances qui favorisent son apparition :

On peut dire qu'il existe une prédisposition à présenter ce syndrome plutôt qu'une crise ou une simple série de crises. Certains épileptiques font des états de mal tandis que d'autres présentant des crises très fréquentes ne les verront jamais devenir subintran-tes.

L'accès lui même sera occasionné par des causes variables telles que la menstruation, une maladie infectieuse, une intoxication mais la plus fréquente de toutes est l'irrégularité ou la suppression brusque du traitement.

Symptomatologie :

Deux faits distinguent l'état de mal des crises en série :

- L'atteinte du psychisme entre les attaques.
- La constance de l'élévation thermique.

Le nombre des accès est très variable, il peut atteindre et même dépasser 150 par 24 heures. Certains auteurs en ont compté jusqu'à 400.

Entre les crises le malade ne reprend pas connaissance ou tout au moins son état mental ne lui permet pas de participer à la vie extérieure. C'est un signe d'une grande valeur diagnostique.

Un autre signe constant est l'hyperthermie qui apparaît avec les premières crises. Au début elle est intermédiaire à 37 et 38. Si l'état de mal persiste elle peut rester quelques jours entre 38 et 39-5, quand

l'évolution doit être défavorable elle atteint 40,5, 41 et même 42. A signaler qu'une température qui s'élève progressivement en dépit du traitement sera plus grave que si elle était d'emblée à 40. Par contre on peut affirmer avec P. Marie que si la température ne dépasse pas 38° la guérison est la règle.

Celle-ci est annoncée par une chute à la normale en lysis. Le pouls est parallèle à la température, il s'accélère au moment des accès.

L'étude de la tension artérielle et de l'amplitude des oscillations donne moins de renseignements. La tension est diminuée avec une légère recrudescence pendant les crises. Aussitôt après l'accès l'amplitude est considérable, les infra minimales persistent jusqu'à 0. Ces deux caractères disparaissent quelques minutes après l'accès.

Les modifications des réflexes sont très variables, mais d'une façon générale ils sont exagérés à la fin de la crise. A la période terminale on observe une abolition presque complète de ceux-ci. Ce symptôme qui précède parfois la mort de 24 heures traduit l'épuisement nerveux et a une signification pronostique des plus graves.

Le réflexe œulo cardiaque semble très influencé, chez un malade observé par M. Bouttier il passait de 56 à 26 pulsation à la 1/2 minute, mais il ne semble pas qu'il soit un élément de pronostic important.

Les examens de laboratoire donnent peu de renseignements on trouve cependant une légère hypertension du liquide céphalo-rachidien avec quelques

modifications de sa composition chimique ; hyperglycorachie modérée, taux d'urée normal au cours de l'état de mal, mais dépassant parfois un gramme après cessation des crises convulsives.

L'examen hématologique révélera outre l'azotémie une légère hyperleucocytose et une diminution de la résistance globulaire.

Evolution et pronostic :

L'état du mal a une durée qui est habituellement de un à trois jours, mais elle peut varier de quelques heures à 8 ou 9 jours. L'évolution se fait vers la mort 4 fois sur 7, elle est due à une congestion cérébrale et au collapsus cardiaque. Quand l'issue est favorable, il peut laisser des paralysies surtout des hémiplegies et des escarres.

Le pronostic ne reposera pas autant sur le nombre des crises que sur la température qui est un élément de premier ordre. Nous avons déjà signalé la gravité des états de mal dont la température augmente malgré le traitement et la bénignité relative quand la température ne dépasse pas 38°.

L'atténuation des troubles psychique entre les crises sera un signe d'évolution favorable, de même le nombre peu élevé des paroxysmes. Si les accès se répètent plus de 100 fois par jour le pronostic doit être considéré à peu près comme fatal. Il en est de même si le pouls est petit et rapide malgré la diminution des crises.

Diagnostic.

Il est en général facile. On se basera sur la notion des crises antérieures. Quand on voit le malade pour la première fois il faut éliminer en particulier le diagnostic d'urémie convulsive : la recherche de l'azotémie sanguine, le caractère normal du liquide céphalo-rachidien l'absence du bruit de galop sont des éléments de grande valeur.

En cas de doute il faut pratiquer la ponction lombaire qui est en même temps un bon moyen de traitement et on pourra ainsi éliminer les causes si nombreuses de convulsions généralisées. On saura s'il s'agit d'une épilepsie essentielle ou symptomatique, ce qui est important au point de vue du traitement ultérieur.

A cet égard l'un des diagnostics les plus importants est celui de méningite chronique syphilitique chez laquelle rien ne permet de faire le diagnostic pendant l'état de mal entre l'épilepsie essentielle et l'épilepsie de la syphilis cérébrale. On pourra de cette façon instituer un traitement spécifique. C'est encore par la ponction lombaire que l'on pourra faire le diagnostic étiologique des crises convulsives par hémorrhagies méningées.

Il importera aussi de faire le diagnostic d'une autre variété de mal très intéressante : celui en rapport avec les tumeurs cérébrales. Ici l'examen méthodique du malade sera utile. On notera des symptômes Jacksonniens une modification persistante des réflexes d'un côté par rapport à l'autre, des vomissements.

CHAPITRE II

HISTOIRE DU TRAITEMENT DE L'ÉTAT DE MAL

Pendant longtemps on a employé dans le traitement de l'état de mal une thérapeutique inefficace presque complètement abandonnée de nos jours, et ce n'est qu'à partir de la découverte des barbituriques que le traitement de cette affection a fait un réel progrès. Avant d'aborder son traitement par l'acétylcholine nous allons passer en revue les différentes méthodes préconisées, mais sans nous y attarder pour ne pas sortir du cadre de cette thèse.

On cherchera avant tout à appliquer un traitement étiologique. C'est ainsi que lorsqu'une lésion certaine sera en jeu telle qu'une tumeur cérébrale, une exostose des esquilles, ou une symphyse méningo-encéphalique la trépanation décompressive donnera des résultats. Le traitement a donné lieu à de nombreuses discussions et il existe encore des divergences entre les auteurs sur ses indications.

Lenormant opère s'il s'agit d'un état de mal symp-

tomatique d'une épilepsie Bravais Jacksonnienne. Leriche préfère s'abstenir durant l'état de mal et n'intervient qu'après.

De Martel intervient si la lésion est certaine.

En dehors de ces quelques cas heureusement influencés par la chirurgie, on se bornait à appliquer le traitement médical qui consistait à isoler le malade dans une chambre peu éclairée et à soutenir l'état général par des injections de sérum physiologique et des toni-cardiaques.

Fredel en 1906 a monté le premier que la ponction lombaire diminue la gravité de l'état de mal, d'autres auteurs ont confirmé son action heureuse et font des ponctions répétées de 10 à 20 cm³.

Jodicke préconise en 1912 la saignée de 200 à 400 gr. suivie d'une injection d'une solution de chlorure de sodium et de chlorure de potassium.

Le nitrite d'Amyle recommandé par Brown est complètement abandonné. En 1910, Robinson et Sicaud conseille la chloroformisation basée sur un fait bien connu : la cessation des crises épileptiques pendant les interventions chirurgicales sous anesthésie générale.

Le Bromure de potassium à haute dose en injections sous cutanées fut longtemps le seul médicament actif de l'état de mal. Toulouse l'employait à la dose de 6 à 8 gr. et les deux premiers jours et diminuait à raison de un gramme par jour jusqu'à la dose journalière du malade.

Enfin avec la découverte des barbituriques on pos-

sède une nouvelle arme thérapeutique efficace. Les deux principaux dérivés employés sont : le gardénal et le somnifène.

Le Gardénal :

C'est surtout un traitement des crises isolées. Mail-
lard en a formulé avec précision la posologie et la
conduite générale du traitement. Il a surtout insisté
sur les principes suivant qui s'ils ne sont pas obser-
vés pourront déclancher l'état de mal.

-- Doses suffisantes pour supprimer les accidents
sans intolérance.

— Maintenir la dose quotidienne pendant plu-
sieurs mois sans variation.

— Ne pas arrêter le traitement subitement, mais
diminuer progressivement.

Dans l'état de mal on donnera le Gardénal par voie
buccale si les crises ne sont pas trop rapprochées,
ni séparées par des périodes de coma complet empê-
chant l'ingestion du produit. Dans ce dernier cas
on aura recours aux injections sous cutanées de Gar-
dénal sodique plus soluble dans l'eau que le Gardé-
nal. Sa résorption est rapide et il a une action séda-
tive certaine. Cependant il semble que les propriétés
antiépileptique du gardénal soient diminuées par le
solvant sodique. Il est donné à la dose de 0 gr. 20
en injections sous cutanées que l'on peut répéter
dans la journée.

Le Somnifène :

On a commencé de l'employer dans l'état de mal en 1925. C'est un mélange de dial et de véronal rendu soluble par la diéthylamine. Très employé dans le traitement des maladies mentales on en a déterminé avec précision la posologie et les contrindications. Il doit être interdit aux artérioscléreux, aux vieillards, aux maladies atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

On peut l'administrer en injections sous cutanées, mais on préférera les injections intramusculaires qui se résorbent plus rapidement et s'accompagnent plus rarement d'escarres. La voie intraveineuse est préférable quand on veut agir vite à la dose de 5 à 6 cm³.

Ce rappel des principaux traitement de l'état de mal épileptique nous permettra de juger la place occupée par l'acétylcholine dans la thérapeutique de cette affection. Dans deux chapitres suivants nous allons rappeler rapidement les bases sur lesquelles repose le traitement et les propriétés pharmacodynamiques de cette substance.

CHAPITRE III

THEORIE ANGIOSPASMIQUE DE L'EPILEPSIE

La plupart des auteurs sont d'accord à l'heure actuelle pour reconnaître que l'accès épileptique est du à une anémie cérébrale subite provoquée par un spasme artériel. L'état de mal est lui-même causé par une série de spasmes très rapprochés.

Cette hypothèse angiospasmique de l'épilepsie repose sur des expériences et des observations nombreuses.

Jackson et Gowers avaient montré les premiers en 1870 que l'attaque d'épilepsie pouvait être déterminée par une vaso constriction cérébrale. Jackson avait éaglement remarqué que le fond de l'œil était pâle avant la convulsion et qu'après celle-ci les veines de la rétine devenaient larges et noires.

Kniès ayant eu l'occasion d'examiner le fond de l'œil d'un jeune homme de 14 ans en état de mal a pu constater que chaque crisé était précédée d'un spasme des artères de la rétine survenant 10 à 20 secon-

des avant le paroxysme convulsif. Le spasme persistait pendant tout l'accès et était suivi vers la fin de celui-ci d'une dilatation considérable des veines.

Dans le même sens on peut signaler les accès convulsifs survenant au cours de la maladie Stockes-Adam et qui sont dus à une suppression de l'irrigation des centres nerveux. Il existe dans cette affection un parallélisme absolu entre les différentes phases de la convulsion et la durée de l'arrêt systolique.

Arrêt de 3 secondes : vertige.

— de 7 à 8 secondes : syncope.

— de 12 à 15 secondes : convulsion épileptiques.

L'ergotisme dont le phénomène essentiel est un spasme artériel peut affecter le type convulsif.

Expérimentalement Cupper provoque des accès épileptiques chez l'animal en le saignant à blanc.

Brown Séquard par excitation du sympathique cervical anémié le cerveau par vaso constriction et déterminé des convulsions. D'autre part Forbes et Shilf rapportent des expériences prouvant que sous l'influence du sympathique cervical, les vaisseaux cérébraux se contractent et qu'ils se dilatent par excitation du vague.

A ces constatations indirectes s'ajoutent les constatations directes faites sur la table d'opérations au cours de trépanations pratiquées pendant les accès convulsifs où l'on peut observer les phénomènes circulatoires superposés aux accès. Leriche et Walter ont

constaté nettement l'anémie cérébrale « deux fois dit Leriche, en opérant sous anesthésie locale en position assise j'ai assisté à des crises ; elles se sont faites avec ischémie du cerveau et rétraction de la zone visible vers la base ». Barré en donne une description saisissante : « Je suis, dit-il, parmi le petit nombre de ceux qui pendant la guerre observèrent la membrane corticale d'un épileptique pendant la crise. Je n'oublierai jamais le spectacle d'un cerveau largement ouvert par une trépanation qui devint brusquement blanc comme plâtre absolument vide de sang sur toute la partie visible. L'opéré eut une crise clonique durant cette phase de pâleur corticale et vers la fin le cerveau se gonfla et se colora par le flux d'une forte congestion veineuse. »

Foerster a également décrit la soudaine pâleur de l'écorce avec arrêt des pulsations et suivie d'une congestion intense.

Il est donc établi qu'au cours de l'accès il se produit une vaso constriction cérébrale pour des raisons diverses qui déterminent des perturbations profondes dans le cortex. Aboutissent-elles directement à une hyperexcitabilité des centres moteurs ou créent-elles au contraire leur inhibition facilitant le déclenchement de l'automatisme des centres sous-corticaux qui cessent d'être soumis à l'action frénatrice de l'écorce ? la seconde hypothèse a l'avantage d'expliquer toutes les manifestations comitiales. Suivant la durée d'une inhibition apparaît d'abord l'absence, puis le vertige et enfin le paroxysme convulsif. Il est vrai aussi

qu'on peut admettre également des degrés dans l'excitation cérébrale.

Quand à la cause du spasme artériel elle est mal connue. Certains la recherche dans des troubles endocriniens, toxiques et surtout dans un déséquilibre vago-sympathique.

Effectivement les recherches de Claude, Tinel et Sautenoise ont mis en évidence chez les épileptiques un déséquilibre vago-sympathique presque constant.

Le réflexe oculo-cardiaque est très instable, capable de passer de sympathicotonie à la vagotonie et dans certains cas la compression des globes oculaires a provoqué l'apparition de crises. Il semble bien que ces variations subites et intenses, de l'équilibre vago-sympathique soient à la base des réflexes vaso-constricteurs qui conditionnent le plus souvent les accès convulsifs.

CHAPITRE IV

L'ACETYLCHOLINE

Le groupe des cholines est très répandu dans la nature et il est probable que le groupement cholinique entre dans la constitution du protoplasma de toutes les cellules. La Choline doit être considérée comme un alcaloïde dont elle présente les réactions caractéristiques.

Sa formule est :



On remarque d'après cette formule qu'elle présente une fonction basique qui permettra de substituer tous les radicaux de la chimie organique et d'obtenir une foule de sels. Le plus employé en thérapeutique est le chlorure d'acétylcholine qu'a pour formule



PHARMACODYNAMIE

Action cardio-vasculaire.

C'est Hunt et Faveau qui ont mis en évidence une des propriétés principales de l'acétylcholine : Son action hypotensive considérable sur la pression artérielle.

A des doses infinitesimales de l'ordre du centième de milligé. Ce produit provoque chez l'animal d'une dose moyenne de 0,15 à 0,40 chez l'homme n'amène pas d'abaissement important de la tension. L'injection intra-musculaire de 0,20 provoque un abaissement passager qui ne dépasse pas 2 cm. de Hg. Plus active est l'administration par voie intra-veineuse. A la dose de 0,10 la tension tombe presque aussitôt de 2 cm. et cette chute persiste 20 minutes.

L'unanimité des auteurs est d'accord pour reconnaître que l'hypotension brutale déterminée par l'acétylcholine relève à la fois du ralentissement du cœur et d'une vaso-dilatation.

La vaso dilatation se fait surtout au niveau des membres alors qu'elle est faible dans la zone splanchnique contrairement à ce qu'on obtient pour les nitrites. Elle porte d'une façon absolument spécifique sur les artérioles et non sur les capillaires dont elle provoque au contraire une légère constriction. Villaret et Mme Schiff Wertheimer ont mis en évidence ce fait grâce à l'examen ophtalmoscopique qui a montré une vaso-dilatation considérable de l'artère

rélinienne. On sait que cette artère se comporte au point de vue physiologique comme une artériole.

Les effets de l'acétylcholine sur le cœur sont comparables à ceux que détermine l'excitation faradique du pneumo-gastrique à tel point que certains auteurs la considère comme l'hormone vagale (Lœwy).

Pour Justin Besançon le ralentissement cardiaque ne jouerait qu'un rôle secondaire dans l'hypotension acétylcholinique. Il est en effet moins durable que l'effet dilatateur et ne s'observe que lorsque le médicament est introduit par voie sous-cutanée.

L'hypotension ne serait donc pas attribuable à son action sur le cœur puisque celle-ci est inconstante et passagère mais a une vaso-dilatation périphérique.

Action sur les muscles lisses et striés.

Sur les muscles lisses son action excito-motrice est d'une intensité 20 fois plus forte que celle de la pituitine ou de la pilocarpine.

Contrairement à cette dernière elle augmente plus le tonus que la violence de la musculature lisse des viscères.

Cette action se produit à des doses excessivement faibles. 0 cm³ 05 d'acétylcholine à 1/100 provoque une augmentation du tonus de 10 millimètres d'une préparation d'intestin dans le liquide de Ringer-Locke et l'augmentation de la contraction de 18 à 25 millimètres (Tore Jacobson).

En 1921 Riesser a montré que l'acétylcholine pro-

duit sur le muscle strié une contraction supprimée par l'atropine et la novocaïne. D'après les travaux de l'école allemande il semble que l'acétylcholine influerait sur le tonus du muscle isolé.

Action sur le sang et l'équilibre humoral.

Bachmann et ses collaborateurs ont constaté que des injections sous-cutanées d'acétylcholine très rapprochées déterminent chez le lapin une élévation du nombre des leucocytes.

Zunz et La Bare ont montré que l'acétylcholine possède in-vitro une action anticoagulante. Elle empêche la formation de Thrombine, mais n'empêche pas son action.

Gautrelet a fait des recherches sur le rôle anti-choc de cette substance.

Cet auteur injecte l'acétylcholine au chien chloralosé puis 1/4 d'heure après, quand la pression a retrouvé son niveau primitif, de la thionine puis de la nigrosine et n'observe pas la chute de la tension qui caractérise l'action de choc de ces complexes à effet hémoclasique. Par conséquent l'injection préalable d'acétylcholine tout comme celle de peptone empêche le complexe thionine-nigrosine de manifester son action hypotensive.

Toxicité.

« La tolérance à ce médicament est considérable. Dans bien des cas et instantanément en vue de recher-

cher son action sur la pression artérielle ou pour traiter les coliques de plomb nous avons eu l'occasion d'injecter des doses allant jusqu'à 1 gr. par 24 heures et jamais nous n'avons observé le moindre accident ». (Villaret)

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

C'est en 1926 que l'acétylcholine est entrée dans le domaine de la thérapeutique à la suite des succès obtenus dans le traitement de la maladie de Raynaud par Villaret et Justin Besançon. Depuis on a étendu ses indications à toutes les affections qui relèvent ou s'accompagne d'un spasme artériel. Ici nous nous bornerons à donner un aperçu des résultats obtenus dans cette voie et à citer les principales indications de ce produit.

Indications vasculaires.

Outre la maladie de Raynaud dont elle est la seule thérapeutique efficace, l'acétylcholine donne des résultats intéressants dans l'artérite sénile où sont associées avec des lésions anatomiques des spasmes vasculaires. On observe sous l'influence du traitement un réchauffement des extrémités et une recoloration rapide des téguments avec disparition des douleurs. Dans les cas plus avancés il se fait une limitation de la gangrène.

Une place importante doit être réservée à la clau-

dication artérielle. La proportion des résultats favorables est considérable.

Dans l'artérite syphilitique les résultats sont excellents à condition d'ajouter le traitement spécifique.

Dans ces affections la posologie la meilleure est de 0 gr. 20 2 fois par jour.

En ce qui concerne les affections vasculaires générales on peut « considérer l'emploi de l'acétylcholine comme un traitement logique des manifestations subjectives de l'hypertension. »

Indications neurologiques.

Surtout utile dans le ramollissement cérébral par spasme artériel. « Nous avons relaté le cas d'un malade qui frappé d'un ictus progressif aboutissant au coma complet est sort de celui-ci en quelques minutes à la suite d'une injection de 0 gr. 20 ». (Villaret)

Dans le ramollissement cérébral par embolie elle fera disparaître les spasmes surajoutés et diminuera ainsi l'étendue du territoire ischémié. Dans les hémorragies cérébrales on l'emploie associée à la yohimbyne. Celle-ci empêche la dilatation des vaisseaux cérébraux et augmente son action dans le reste de la circulation.

Indications ophtalmologiques.

C'est le traitement héroïque de l'oblitération spasmodique de l'artère de la rétine. Terrien a attiré l'at-

tention sur les spasmes rétinienrs déclanchés par les grandes hémorragies, hématomèses surtout, et a montré le parti qu'on pouvait tirer de ce produit. Il ne faut pas craindre dans ce cas de l'injecter malgré l'hypotension. L'association avec l'adrenaline trouve ici une nouvelle indication. On obtient également de bons résultats dans l'amblyopie quinique et l'amblyopie toxique éthylique.

Une autre indication importante est le glaucôme aigu ou chronique en association avec la pilocarpine.

Indications gastro-entérologiques.

Expérimentalement on a démontré l'action de l'acétylcholine sur la vésicule biliaire. On pourra donc la donner dans les atonies vésiculaires. En raison de sa puissante action sur les muscles lisses son emploi est tout indiqué dans l'ileus paralytique. La posologie dans ce cas à une importance considérable. Dès le début il faut faire une injection de 0 gr. 20 suivie de 6 injections de 0 gr. 10 à une heure d'intervalle.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Etienne, Louyot, Mlle Cullère et Simonin)

Séance du 11 Février 1931, *Revue médicale de l'Est*.

Le 30 Novembre entrant dans le service du professeur Etienne, une femme en grand état de mal épileptique. Depuis 10 ans à la suite d'un accouchement cette malade est frappée d'un syndrome épileptique d'abord intense nécessitant l'internement puis ne se reproduisant plus qu'à chaque époque menstruelle mais régulièrement toutes les quatre semaines. Le premier jour des règles deux ou trois crises convulsives avaient lieu.

A sa dernière période menstruelle, le 30 novembre 1930, les crises isolées faisaient place à un grand état de mal de forme hémiplégique, chaque crise convulsive suivant la précédente de 10 minutes. Dès son entrée on lui fait une injection intraveineuse de gardénal sodique. La malade sort du coma et ses explications nous apprennent que ce syndrome épileptique est non seulement de forme motrice mais sensitive et sensorielle touchant exclusivement le côté droit du corps.

Mais l'injection du gardénal renforcée par la prise per os de hautes doses de ce produit n'empêche pas la production de 8 à 10 crises par 24 heures. C'est alors que le 3 décembre nous basant sur la théorie spasmodique vasculaire d'une part et sur les propriétés spécifiques de l'acétylcholine d'autre part (M. Villaret) nous injectons sous la peau de la patiente non sans quelque hésitation 0 gr. 10 de chlorhydrate d'acétylcholine en solution glucosée. Or, depuis cette minute toute crise a disparu. Par prudence tout en supprimant totalement le gardénal nous avons fait 5 à 6 injections semblables (une par jour) d'autant plus que quelques fourmillements continus persistaient dans le côté malade, signes qui d'ailleurs se sont effacés progressivement 15 jours plus tard.

OBSERVATION II

(Pagniez, Plichet et Decourt)

Séance du 18 Mars 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

Le 21 Novembre 1931 on apporte dans notre service à l'hôpital Saint-Antoine, Str..., âgé de 41 ans qui depuis 5 heures du matin est dans le coma. C'est un machiniste qui au cours de son travail 7 ans 1/2 auparavant a subi un gros traumatisme cranien. Une poutre en tombant a déterminé un enfoncement du frontal qui nécessita alors une trépanation. Celle-ci a laissé une perte osseuse médiane.

Six mois plus tard le blessé présente pour la première fois une crise d'épilepsie. Depuis cette époque les crises se renouvellent deux à trois fois par an. Elles sont précédées la veille de lassitude et de sensation de malaise, d'appréhension vague. Elles débutent par un mouvement de paupière et des yeux, le malade perd

aussitôt connaissance et tombe. Les crises s'accompagnent presque toujours de mictions involontaires, jamais de morsure de la langue.

Le malade ne suit aucun traitement et depuis quelque temps les crises devenaient plus fréquentes et plus intenses ne dépassant pas toutefois plus de 5 à 8 par an.

Le 21 Novembre 1931 à 5 heures du matin, le malade à une crise. Il ne reprend pas connaissance et entre ce moment et 8 heures 1/2, heure à laquelle on l'amène à l'hôpital il a eu six crises. Ce sont des crises typiques d'épilepsie bravaï Jacksonienne : mouvements toniques et classiques de tout le côté droit, avec déviation des traits de la face à droite et secousses brèves des paupières, écume aux lèvres et phase de stertor consécutive.

Entre les crises le coma persiste, les réflexes sont un peu plus vifs à droite — pas de signe de Babinski — les pupilles réagissent à la lumière — souffle diastolique aortique. Tension 12-7 ; t. 37,8.

Dès son entrée le malade reçoit une injection de 0,10 de gardénal. Le nombre des crises augmentent : de 8 h. à 10 h. 1/2 on escompte 7, de 10 h. 1/2 à 11 h. 20, 4 soit depuis 5 heures du matin, 17 crises.

On pratique alors 0 gr. 20 d'acécoline.

A 11 h. 30 le malade présentait sa dernière crise convulsive. L'après-midi le coma tendait à se dissiper.

Le lendemain matin le malade reprenait connaissance, la température qui était montée à 39,3 est à 36,8 et deux jours plus tard le malade sortait sur sa demande.

OBSERVATION III

(M. Pagniez, Plichet et Decourt)

Séance du 18 Mars 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

M... Emile, 41 ans est entré dans notre service de l'Hôpital Saint-Antoine le 19 Mars 1931.

L'examen fait le jour de son entrée nous porte à soupçonner une paralysie générale. La parole traînante, hésitante, la prononciation incorrecte des mots d'épreuve, l'instabilité des muscles péribuccaux, la trémulation de la langue, quelques troubles psychiques spéciaux nous font penser à la méningo-encéphalite diffuse. Nous découvrons du reste la cicatrice d'un chancre sur la verge et nous apprenons que la syphilis date de 1917, quelle a été soignée par du novarsenobenzol à Bergerac, à Saint-Louis et que depuis 1926 le malade n'a subi aucun traitement.

Par ailleurs il n'existe aucun signe d'affection organique, et la syphilis semble avoir épargner l'aorte, l'appareil de la vision. 36 heures après son entrée, avant qu'on ait pu affirmer le diagnostic par une ponction lombaire des crises d'épilepsie Bravais Jacksonniennes débutent brusquement chez notre malade à 14 h. 1/2. Les crises ont un début facial gauché, se généralisant au bras, puis ensuite à la jambe gauche, la face est rouge couverte de sueurs, la contracture est généralisée puis elle cède pendant quelques secondes à quelques minutes, reprenant ensuite à la moindre exacerbation ou spontanément.

A 16 heures le malade est toujours en pleine crise. Il n'y a ni perte d'urine, ni perte de matières, il n'y a pas de modification des réflexes qui restent normaux y compris le Babinski. On ne peut prendre la tension artérielle à cause de secousses cloniques. On fait une

injection de gardénal sodique de 0.20 elle n'amène aucune sédation.

A 16 h. 1/2 les crises subintrantes persistent. L'état de mal devient des plus alarmant. On fait alors une injection de 0 gr. 20 d'acétylcholine. En l'espace d'environ une heure tous les phénomènes d'excitation corticale régressent, les crises diminuent d'intensité et de fréquence puis cessent. Le malade reprend un faciès normal et à partir de 18 heures environ les phénomènes ont complètement disparu.

Le lendemain le malade paraît plus confus qu'avant la crise. Il est également plus agité. A l'examen on trouve un signe de Babinski à gauche, les signes de paralysie générale qui se précisent. L'agitation le fait passer dans le pavillon d'isolement où nous commençons un traitement d'attaque.

OBSERVATION IV

(De Gennes)

Séance du 11 Mars 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

D. R., âgé de 24 ans présentant des accès typiques de mal comitial depuis l'âge de 12 ans. Les crises se produisaient à intervalles variables au rythme de 6 à 8 par mois mais toujours suivant le même type : l'accès était précédé presque toujours par une aura sensitive caractérisée par un picotement de la luvette accompagné de pâleur de la face et parfois d'urticaire des membres supérieurs. Puis la crise se produisait selon le type classique avec ses trois phases tonique, clonique et résolutive. Nous eûmes plusieurs fois l'occasion d'examiner ce malade entre ces crises. Il ne présentait à l'examen

aucun signe somatique appréciable : cœur normal, tension basse, réflexes normaux, pupilles réagissant normalement à la lumière, liquide céphalo-rachidien normal, toutes réactions sérologiques négatives.

Réflexe oculo-cardiaque normal — urée 0.24.

Le 24 Août 1930 le malade étant venu nous consulter à l'Hôpital Cochin, fut pris pendant notre examen de prodromes annonçant habituellement ses crises, pâleur de la face et picotement de la lueite. Plusieurs examens de sang faits à ce moment, montrèrent à l'inverse de ce qu'on constate habituellement au cours des crises comitiales une hyperleucocytose très importante 1500 globules blancs par millimètre cube comprenant 44 % de Poly, 50 lymphocytes, 2 grands mononucléaires, 2 éosinophiles, 2 Poly neutrophiles).

Trois examens successifs fait en un quart d'heure montrent des chiffres analogues. De plus la température centrale du malade, s'était élevée à 38°5, alors que le sujet attendant notre visite était au repos depuis plus d'une heure et n'avait présenté aucun mouvement convulsif.

La crise survint 50 minutes environ après le début de ces prodromes malgré une injection d'un centigramme de morphine et l'ingestion de 0 gr. 20 de gardénal. A noter qu'à la fin de la crise la température s'élevait à 39° et le chiffre des leucocytes atteignait 1.200 par millimètre cube.

Le 11 Octobre 1930 le malade ayant spontanément cessé depuis quelques jours l'ingestion régulière de gardénal fut pris à la suite de prodromes habituels d'une crise comitiale particulièrement intense faite d'attaques imbriquées succédant sans phrase de stertor et terminées après 20 minutes environ par une phase comateuse. Une demi-heure plus tard survenait une nouvelle

crise. Puis les crises se succèdent tous les quarts d'heure environ laissant le malade dans le coma dans leur intervalle.

Nous fûmes appelé auprès de lui alors que cet état de mal durait depuis 22 heures. Le malade reçut alors à 10 minutes d'intervalle deux injections successives de 0 gr. 20 d'acécoline. A la suite de la deuxième injection il parut se produire une sédation dans le rythme des crises — 20 minutes plus tard celles-ci s'arrêtaient complètement laissant le malade dans un coma qui se prolongea plusieurs heures.

OBSERVATION V

(De Gennes)

Séance du 11 Mars 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

Jeune femme de 32 ans dont le mal comitial remontait à 8 ans environ.

A l'âge de 24 ans sans cause apparente elle avait présenté une première crise typique. Depuis les accès s'étaient reproduits à intervalles variables de deux où trois mois apparaissant, le plus souvent au moment de la période pré-menstruelle, atténués et espacés par le gardénal, suspendus par une grossesse elle-même terminée par une fausse couche spontanée de trois mois.

Les accès de grand mal étaient souvent depuis l'emploi du gardénal remplacés par des équivalents : crises de pâleur, vertige ou absence, le mal était à ce point atténué que la malade avait pu continuer son métier de couturière et ne présentait aucun trouble dans l'intervalle des crises.

En Juin 1930 un médecin examina la malade et pensa que les crises comitiales d'apparition tardive pourraient

bien être d'origine syphilitique. Il fit une ponction lombaire qui montra une légère albuminose 0,40 pas de lymphocytose et un benjoin négatif. Sur la foi de l'hypéralbuminose et d'une réaction de Hecht, légèrement positive dans le sang, il entreprit un traitement arsénical. La première injection de novar (0,15) fut bien supportée. Mais trois jours après survenait un accès épileptique typique. La deuxième (0,30) ne détermine aucun trouble immédiat, mais deux jours plus tard éclatait un état de mal comitial d'une extrême violence. C'est à ce moment qu'il nous fut donné d'examiner la malade (26 Juin 1930). Alors que l'état de mal durait depuis plus de 8 heures. La malade présentait alors un aspect très alarmant. Les crises se succèdent tous les quarts d'heure environ soit sous forme de grandes attaques convulsives soit sous celle d'accès incomplets accompagnés d'une pâleur extrême de la face. La malade reste dans le coma complet dans l'intervalle des crises. La température est à 40°. Le chiffre de l'urée sanguine est de 1 gr. 10. — Pouls 120 — pupilles dilatées, réflexes abolis.

Tout a été mis en œuvre pour faire cesser son état : bromure, gardénal à haute dose, chloral, ponction lombaire sans aucun résultat. Nous tentons alors d'injecter sous la peau 0 gr. 20 d'acécoline au bout de 20 minutes environ, l'aspect du malade semble s'améliorer, la pâleur de la face s'atténue, les pupilles redeviennent sensibles à la lumière. Après 2 heures la patiente reprend connaissance, la température s'abaisse à 38°4.

Quatre heures après l'injection les accès n'ayant pas reparus la malade s'endort d'un profond sommeil.

OBSERVATION VI

(De Gennes)

Séance du 4 Nov. 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

M.. P., 22 ans, épileptique depuis l'âge de 12 ans a présenté dans l'enfance plusieurs accès de grand mal avec morsure de la langue, perte des urines, etc.. — Examiné à cette même époque il ne montrait aux dires de sa famille aucune tare physique appréciable. Une ponction lombaire avait été pratiquée qui avait retiré un liquide céphalo-rachidien normal. Depuis le malade avait été traité régulièrement par le gardénal aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par 24 heures, associée ou non à la médication bromurée, sous l'action ininterrompue de ce traitement les accidents avaient disparus. Mais la présence d'équivalents (vertige ou absence) survenant de temps à autre montraient que la maladie n'était pas éteinte.

En Mars 1932, le malade contracte une parathyphoïde B qu'affirme l'hémoculture et le sero-diagnostic — la fièvre reste oscillante entre 38°5 et 39°5, pendant 18 jours. — Pendant tout ce temps la médication gardénalique est suspendue. Au 18^e jour la fièvre commence à descendre par oscillations régulièrement décroissantes. Au 24^e jour elle atteint la ligne de 37° après 5 jours d'apyrexie au cours desquels le gardénal n'a pas été repris éclate sans prodromes un grand accès suivi d'une courte phase de coma. Deux heures plus tard éclate un deuxième accès presque immédiatement suivi d'une série de crises subintrantes. Nous sommes appelés auprès du malade 12 heures après le début de ces crises. Celles-ci se répètent toutes les 20 minutes et dans leur intervalle le malade reste dans le coma complet. Température 39°5. Pouls 120 dans l'intervalle des accès. Tension arté-

rielle 19-10, les pupilles dilatées ne réagissent pas à la lumière. Sans tenter aucun autre traitement on fait à 10 secondes, de distance deux injections de 0 gr. 20 d'acétylcholine. Environ un quart d'heure après la deuxième injection les accès cessent, mais le malade reste encore dans le coma pendant une heure environ. Les crises ne se reproduisent pas au cours de la journée, ni les jours suivant au cours desquels on reprend le traitement par le gardénal.

OBSERVATION VII

(De Gennes)

Séance du 4 Nov. 1932. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*

Louis G..., 26 ans dont l'épilepsie survenue tardivement à l'âge de 20 ans présentait les caractères habituels du grand mal comitial. En raison d'une syphilis certaine contractée à l'âge de 17 ans et initialement mal soignée on était tenté de lui rapporter les accidents observés et on avait institué un traitement spécifique actif constitué par des injections de bismuth et de novarsénobenzol dont le malade n'a pu préciser le nombre. Malgré ce traitement les crises d'intensité variable se produisaient sans grande régularité au rythme de deux à trois par mois. Le gardénal ne leur apportait qu'une sédation incomplète et atténuait seulement leur intensité sans prévenir leur retour. Par ailleurs le malade présentait des troubles psychiques à forme dépressive qui s'étaient beaucoup accentués depuis deux mois et le poussait souvent à refuser tout traitement.

Le 8 Mai 1932 de sa propre autorité il cesse le gardénal. Le 12 Mai il présente au cours de la nuit plusieurs accès et est retrouvé le lendemain en état de mal.

Il est impossible de dire à combien d'heures remonte cet état. Les crises très fréquentes ne sont pas très intenses mais le coma est profond — une ponction lombaire a été pratiquée le matin qui a retiré un liquide clair contenant 0 gr. 42 d'albumine et quatre lymphocytes par millimètres cube. — Une première injection d'acétylcholine ne donne aucun résultat. Une deuxième injection pratiquée une heure plus tard semble apporter au bout de 15 minutes une sédation des accès convulsifs qui pendant 2 heures ne se reproduisent pas.

Au bout de 2 heures les crises se réveillent et se reproduisent de dix en dix minutes jusqu'à 6 heures du soir, puis cessent complètement laissant le malade dans un coma qui se prolonge jusqu'à 11 heures du soir.

OBSERVATION VIII

(Picard, Ey, Marquet)

Annales Médico-Psychologique, 4 Novembre 1935

Dab.. Simone, 23 ans. Crises convulsives comitiales depuis l'âge de 13 ans. Les crises sont fréquentes. Elles ont apparu pour la première fois en 1925 à l'âge de 13 ans alors quelle venait de voir sa propre mère présenter des crises éclamptiques. Coïncidence assez régulière des crises et des périodes menstruelles. Internée en 1927 pour crises hystériques. Dans la suite groupement fréquent des crises subintrantes avec fureur épileptique. Troubles du caractère, actes automatiques et tentative de suicide.

Deuxième internement le 26 Octobre 1933. Etats de mal fréquents améliorés et abrégés incontestablement par l'acétylcholine. Nous avons constaté chez elle onze accès de crises subintrantes réalisant le plus souvent un

état de mal avec hyperthermie et stupeur comateuse. Chacun de ses états a été soigné par des injections d'acétylcholine associées au chloral, au gardénal sodique, au somnifène, à la ponction lombaire, aux injections de solution hypertonique, etc.

Dans la plupart des cas c'est l'acétylcholine qui a paru produire le résultat décisif. — De plus l'emploi de l'acétylcholine en séries d'injection dès que les crises menacent de se lier, nous a permis de réduire à deux seuls états de mal l'évolution des accidents convulsifs depuis Juin 1934, alors que dès son entrée en Octobre 1933 à Juin 1934 elle a présenté 9 états de mal. Enfin l'action de l'acétylcholine a été particulièrement nette sur l'impulsivité coléreuse, Les troubles de caractère, l'agressivité. L'action de l'acétylcholine n'a guère été sensible sur le rythme des crises isolées que par contre le bromure paraît avoir influencé favorablement.

OBSERVATION IX

(personnelle)

Ce... René, 31 ans. Convulsions graves à 6 mois. Coxalgie et tumeur blanche du genou traitées par thalassothérapie.

Interné une première fois le 13 novembre 1932 pour troubles de caractère : irritabilité, violences, menaces. Il présente à ce moment 5 ou 6 crises par mois en moyenne. Bew négatif. Soumis au traitement gardénalique à la dose de 0 gr. 15 par jour il quitte l'asile le 14 août 1930 sérieusement amélioré.

Interné une seconde fois le 17 février 1932 pour état d'excitation avec crise de fureur il est incapable de se livrer au moindre travail. On continue à lui donner 0 gr. 15 de gardénal par jour.

Le 5 décembre 1936 à 13 h. le malade entre en état de mal. Les crises sont espacées de 10 minutes. Etat subcomateux. La température monte à 39°. Pouls 120. On fait une injection de 0 gr. 20 d'acécoline et des toni-cardiaques. Pendant l'heure qui suit on note 3 crises qui se réduisent à quelques secousses très rapides. On fait une nouvelle injection de 0 gr. 10 d'acécoline et aussitôt après tout rentre dans l'ordre. Le malade s'endort et passe une bonne nuit. Le lendemain il se plaint seulement de lassitude. On recommence le traitement par le gardénal, complété par une injection quotidienne à 0 gr. 10 d'acécoline pendant les 4 jours suivants.

Le 16 décembre nouvelles crises subintrantes, température 38°5. On fait 0 gr. 20 d'acécoline et une demi heure après les crises ont complètement disparu. On continue l'acécoline à la dose de 0 gr. 10 chaque jour jusqu'à la fin du mois avec en plus 0 gr. 15 de gardénal.

Pendant le mois de janvier le malade ne présente que 2 crises et un vertige et le caractère semble s'être amélioré.

Le 31 janvier il quitte l'asile pour aller passer quelques jours dans sa famille.

OBSERVATION X.

(personnelle)

Ga... Interné à Villejuif, depuis le 14 mars 1934. Le certificat d'internement est le suivant : Est atteint d'épilepsie et présente des crises convulsives à répétition depuis 5 ans. Plusieurs chutes dans la rue avec transport à l'hôpital. Etat confusionnel actuel post-paroxystique avec obtusion jusqu'à l'abrutissement. Amnésie, désorientation. Lenteur extrême de l'idéation avec impulsivité dangereuse. A l'infirmerie mictions au milieu de la

chambre. Morsures récentes du bord gauche de la langue et plaies superficielles sur les jambes et le visage.

Pas de renseignements sur les antécédents personnels et familiaux.

On le traite par le gardénal à la dose de 0 gr. 10, 2 fois par jour, des séances d'ionisation au K Br et des séries d'injections de calcium.

Le 8 novembre 1936 à la suite d'une infection grip-pale légère, il présenta des crises très rapprochées qui finissent par aboutir à un état de mal typique : crises toutes les 10 minutes, température 39°5, pouls 125. Quelques heures après le début des crises subintrantes il est complètement obnubile. On injecte 0 g. 20 d'acécoline d'emblée avec des toni-cardiaques (Sparteine, Huile camphrée). Environ une demi heure après les crises disparaissent pour réapparaître 3 heures après, mais très espacées, — 2 par heure, environ — La température tombe à 38° et il reste seulement une légère obnubilation dans l'intervalle des crises.

Une nouvelle injection d'acécoline (0 gr. 10) est faite et les crises disparaissent complètement. Deux heures après le malade retrouve sa lucidité. Par la suite on le remet au gardénal et tout rentre dans l'ordre.

OBSERVATION XI.

(personnelle)

Ba... Louis, 55 ans. Atteint d'épilepsie chronique, il présente 2 ou 3 fois par mois des crises typiques avec aura sensitive, convulsions toniques et cloniques, coma. Les réactions humorales sont toutes négatives, tension 20-11. Traces d'albumine, pas de sucre.

Le 2 octobre 1936, alors qu'il était soumis au gardé-

nal à la dose de 0 gr. 10 2 fois par jour, il entre en état de mal. Les manifestations convulsives sont au nombre de 15 pendant la journée et de 25 dans la nuit. La dose de gardénal est portée à 0 gr. 40. Les crises ne sont nullement influencées et atteignent le nombre de 100 dans les 24 heures. On fait des lavements chloralés et on ajoute une potion au bromure que le malade prend d'une façon irrégulière. En même temps sérum hypertonique et coramine. Les convulsions sont toujours aussi fréquentes avec perte de connaissance absolue dans leur intervalle. La température atteint 39°8. Diminution des réflexes avec hémiparésie droite.

On pense au somnifère en injection mais le malade étant un artérioscléreux avec légère albuminurie, on préfère s'abstenir. L'état de mal continuant à s'aggraver, nous pratiquons le 4 octobre vers 11 heures une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 d'acécoline qui ne semble pas donner d'amélioration. Deux heures après nous faisons une 2^e injection suivie d'une troisième une heure après toujours à la même dose. La 3^e injection est associée à une ponction lombaire qui retire 20 cm³ de liquide. Dans l'après midi les crises sont moins fréquentes et plus courtes, (1 par heure environ). Le malade reste dans un état subcomateux et à 8 heures la température est descendue à 37°6. L'hémiparésie a complètement disparu. Le lendemain il n'y a pas de nouvelle crise mais l'état général est toujours touché.

Pendant les 15 jours suivants on a continué l'acécoline à raison de 0 gr. 10 en association avec le gardénal et le rythme des crises est redevenu le même qu'antérieurement.

OBSERVATION XII.

(Picard, Ey, Marquet. — *Annales médico psychol.*
4 novembre 1935).

Coup... René. Imbécilité, gâtisme, oxycéphalié, cryptorchidie. Les crises épileptiques remontent à la puberté. D'abord espacées, elles deviennent plus fréquentes et surviennent toujours sous forme d'accès groupés. Des crises subintrantes se produisent tous les 2 mois environ sans état de mal proprement dit (absence d'hyperthermie). Echee relatif des traitements usuels.

Le 1^{er} avril 1934 il présente 7 crises et reçoit aussitôt 0 gr. 20 d'acécoline. Même dose le lendemain et il ne présente qu'un seul accès. Pendant tout le mois d'Avril et le mois de mai, 20 injections de 0 gr. 10. Il n'y eut pas de nouvelles crises subintrantes durant 6 mois, seulement quelques accès isolés au nombre de 1 à 2 par mois.

OBSERVATION XIII

(Dr. L. de Gennes. Séance du 4 novembre 1932.
Soc. médicale des Hôpitaux de Paris).

Mlle Andrée B..., âgée de 30 ans avait été hospitalisée pendant plusieurs années dans une asile suburbain pour un mal congénital datant de l'enfance et compliqué de troubles psychiques. Sortie en novembre 1931 sur la demande de sa famille elle présentait malgré les médications mises en œuvre (gardénal, luminal, tartrate borico potassique) des crises fréquentes entre lesquelles persistait un état démentiel.

Le 6 juillet 1932 sans cause apparente elle fait une

série de crises aboutissant rapidement à la constitution d'un état de mal. Elle reçoit une injection intraveineuse de gardénal sodique qui ne donne aucun résultat; A midi elle présente un état d'une gravité extrême. Les crises se succèdent de cinq en cinq minutes séparées par des intervalles de coma complet. Le visage est vultueux, les réflexes vifs. On trouve du côté droit un signe de Babinski.

L'examen du sang prélevé dans l'intervalle des accès montre : urée 0 gr. 64, glycémie 0 gr. 52.

On fait une injection de 0 gr. 20 d'acétylcholine qui n'apporte aucune amélioration. Les accès s'atténuent un peu d'intensité mais le coma devient de plus en plus profond. L'injection est renouvelée au cours de la journée sans résultat meilleur. Une ponction lombaire n'apporte aucune rédation et dans la soirée le malade meurt dans le collapsus.

OBSERVATION XIV

(Dr de Gennes. Séance 4 novembre 1932.

Soc. méd. Hop. de Paris).

Be..., 40 ans. Epileptique ancien sur l'histoire du quel nous n'avons pu obtenir que peu de renseignements. Nous le voyons la première fois le 11 août 1932 à propos d'un état de mal datant de 18 heures. Il a déjà reçu une injection de gardenal sodique et du somnifène intraveineux. Deux injections de 0 gr. 20 d'acétylcholine sont pratiquées à 1 heure d'intervalle. Après la 2^e injection les convulsions cessent pour faire place à un état de collapsus profond qui se prolonge pendant 3 heures et se termine par la mort.

OBSERVATION XV

(*Personnelle*)

Lomb... Pierre, 26 ans. Entre le 17 avril 1935 pour épilepsie symptomatique de séquelles d'encéphalopathie infantile. Quelques accès typiques dans le service. Brusque état de mal un mois après, le 16 mai, traitement combiné par l'acécoline (0 gr. 40 quotidien), le chloral, le gardénal sodique, la ponction lombaire etc... Hyperthermie considérable. Décès le 19 mai 1935.

CHAPITRE VI

LES RESULTATS

1) *Cas favorables.*

L'acétylcholine a eu une action remarquable dans les observations I, II, III, V et XII où il s'agissait d'états de mal particulièrement graves ayant résisté à toutes les thérapeutiques habituelles (Gardenal, bromure, chloral). Une injection sous-cutanée de 0,20 d'acétylcholine a amené une sédation instantanée des crises qui ont complètement disparu dans l'heure suivante. Les malades n'ont pas tardé à reprendre connaissance et la température est retombée à la normale peu de temps après.

Dans les observations IV et VI on a fait d'emblée 2 injections de 0,20 d'acétylcholine à 10 minutes d'intervalle sans avoir fait d'autre traitement au préalable, 20 minutes après la 2^e injection, les crises s'arrêtent.

Dans l'observation IX le malade a été également traité par l'acétylcholine seule et à la suite d'une

injection de 0 gr. 20 a vu ses crises diminuer de fréquence et d'intensité. Une nouvelle injection une heure après a eu raison de celles-ci. A noter une récidive huit jours plus tard qui a été traitée avec succès de la même façon.

Parfois une première injection est sans effet ou donne une légère amélioration. Une nouvelle dose suffit pour faire disparaître les crises. (Obs. VII, X).

Dans l'observation VIII où il s'agissait d'une malade ayant eu onze états de mal soignés par l'acétylcholine associée aux autres médicaments, il semble que ce soit cette substance qui est donné les meilleurs résultats. En séries d'injections quand les crises devenaient fréquentes, elle a permis de diminuer considérablement le nombre des états de mal. L'acétylcholine présente donc une véritable action préventive sur l'état de mal. (Ey, Picard, Marquet). A noter une amélioration des troubles du caractère que nous avons remarquée nous aussi dans l'Observation IX.

En somme il s'agit dans toutes ces observations de malades traités par l'acétylcholine d'emblée où après échec des autres thérapeutiques pour des états de mal dont l'évolution aurait été sûrement fatale, et l'amélioration survenue aussitôt après l'administration de la substance vasodilatatrice ne doit pas être mise sur le compte d'une coïncidence. Selon l'expression de de Gennes, il semble bien que le médicament ait touché le mécanisme de la crise comitiale et on peut affirmer une relation de cause à effet.

Outre sa valeur curative l'acétylcholine peut servir

au diagnostic différentiel dans les cas où l'examen clinique est insuffisant. A ce propos on peut signaler l'intéressante observation de Pagniez. « C'était une jeune femme entrée dans le service pour des crises paraissant nettement comitiales. Il s'agissait en effet de crises débutant dans la moitié gauche de la face avec déviation de la tête et des yeux, secousses cloniques de l'hémiface, perte de connaissance. Cependant le Babinski manquait complètement et malgré la fréquence des crises qui se répétaient plusieurs fois par heure l'état général restait satisfaisant. Une injection de 0 gr. 20 d'acétylcholine est faite. Elle n'amène aucune sédation. Le lendemain, les crises ayant persisté sans que l'état général parut troublé la malade est traitée en pithiatique par flagellation du visage et objurgations répétées : Une crise de larmes abondantes vient mettre fin aux accidents et en même temps affirmer leur caractère non épileptique ».

2) *Cas défavorables.*

Dans les Observations XIII, XIV, XV, l'acétylcholine s'est montrée inactive bien qu'elle ait été donnée à haute dose et l'évolution s'est faite vers la mort. Il est à remarquer que dans le deuxième cas les injections ont été faites tardivement alors que le malade était dans la phase de collapsus. Dans les deux autres bien que le traitement ait été précoce le résultat a été nul.

Il serait intéressant de rechercher la cause des échecs et nous pouvons proposer plusieurs explications.

Tout d'abord il faut bien reconnaître que si l'accès épileptique est presque toujours provoqué par une vaso constriction cérébrale il peut l'être aussi par le phénomène inverse : la vaso dilatation. Celle-ci a été observée par Riser « j'ai eu, dit-il, l'occasion d'observer le cerveau au cours de deux crises comitiales, l'une Jacksonnienne sans perte de connaissance, l'autre d'emblée totale et ce dès le début. Il n'y avait pas de vaso constriction de l'écorce. — Ayant eu plusieurs fois l'occasion de mesurer la pression rachidienne dès le début de la perte de connaissance il l'a trouvée très élevée avec des battements. — Inscrivant le pouls d'un blessé en crise il nota pendant toute la durée de la crise une amplitude de pulsations cérébrales ». Pöltz, Schlopper ont constaté chez des trépanés du crâne que la cicatrice se bombait et que le cerveau s'hyperhémiait pendant la crise. De même Gowers et Pichon ont constaté la distension des vaisseaux rétiniens au cours des accès comitiaux. Il est certain que dans des cas semblables l'acétylcholine ne donne aucun résultat au contraire elle est susceptible d'aggraver la maladie.

D'autres auteurs, Vialle en particulier ont donné une explication de l'inefficacité du traitement en admettant l'existence d'un ferment tissulaire et hépatique : « l'Estérase » qui décomposerait très rapidement l'acétylcholine en choline et acide acétique.

Ils se basent sur les expériences de Weiss et de Gowers qui « injectant jusqu'à 0 gr. 50 du produit par voie intraveineuse n'observent aucune modification de la pression sanguine et du système cardiaque ». Le ferment existerait chez certains individus et rien ne pourrait à priori en faire soupçonner sa présence.

L'hypertension du liquide céphalo-rachidien provoquée par l'injection d'acétylcholine pourrait être incriminée dans les insuccès mais cette hypertension en admettant qu'elle soit constante, ne suffit pas à expliquer certains insuccès de la drogue. En effet « Pendant la crise convulsive la pression du liquide céphalo-rachidien est certainement élevée mais que celle-ci puisse être la cause de la crise elle-même est niée par le fait que, rarement la dépression que l'on obtient dans le liquide céphalo-rachidien au moyen de la ponction lombaire, supprime les accès épileptique et que l'on peut avoir en outre l'accès convulsif accompagné d'hypertension céphalo-rachidienne ». (Aschiéri).

CONCLUSIONS

I. — L'état de mal épileptique est une affection d'une extrême gravité qui est de plus en plus rare depuis l'introduction des barbituriques dans la thérapeutique de l'épilepsie. Il survient principalement à l'occasion d'une erreur dans la conduite du traitement : Doses insuffisantes ou arrêt brusque du gardénal. D'où la nécessité de surveiller le traitement de près.

II. — On n'a disposé contre cette complication que de moyens inefficaces jusqu'à l'apparition du gardénalet du somnifène. Le somnifène semble le plus actif des deux, mais en raison de sa toxicité il est susceptible de provoquer des lésions rénales et hépatiques, et doit être administré avec prudence.

III. — En se basant sur la théorie angiospasmique de l'épilepsie il était logique d'essayer le traitement de l'état de mal par les substances vaso-dilatrices au

premier rang desquelles se trouve l'acétylcholine. Peu active dans les crises isolées dont la thérapeutique relève plutôt des barbituriques elle est le traitement héroïque des crises subintrantes sur lesquelles elle exerce cette sédation immédiate.

IV. — On la donne en injections sous cutanées à la dose de 0 gr. 20. L'amélioration apparaît généralement dans l'heure qui suit, se traduisant par l'arrêt des crises et la chute de la température. Si au bout de ce laps de temps on n'observe pas de sédation, on fera une deuxième injection de 0 gr. 20. On lui associera utilement les autres traitements habituels : Serum physiologique, ponction lombaire, gardénal, etc...

V. — En plus de son efficacité remarquable l'acétylcholine présente une innocuité absolue, ce qui est un avantage considérable sur les dérivés barbituriques. Par cela même elle n'a pas de contre indication et si les doses habituelles sont insuffisantes on pourra les augmenter sans risque. Cependant en raison de son action dépressive sur le cœur (Lœper) il est bon de lui adjoindre des toni-cardiaques.

VI. — Certains états de mal se montrent réfractaires à cette thérapeutique. Il s'agit habituellement de malades traités à la phase de collapsus. On peut aussi expliquer quelques succès par le fait que la

crise n'est pas toujours occasionnée par une vaso-
constriction cérébrale, où par l'existence d'une
« Estérase » qui décomposerait l'acétylcholine
(Vialle).

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
Henri CLAUDE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.



BIBLIOGRAPHIE

- AMAT. — Contribution à l'étude du traitement de l'état de mal épileptique basée sur les indications. *Thèse de Montpellier*, 1926.
- ASCHIÉRI. — L'acétylcholine dans la thérapeutique de l'épilepsie. *Note e riviste di psichiatria*, N° 1. — Gennaio marzo 1934.
- BERTAGLIA. — L'acétylcholine dans le traitement de l'épilepsie. *Communication faite à l'Académie des Sciences Médicales et Naturelles de Ferrare*, le 30 Juin 1932.
- BOLSI. — Sur le rôle des spasmes vasculaires dans la pathogénie des accès épileptiques. *Gazette des Hôpitaux*, N° 73, 10 Sept. 1932.
- BOLSI. — Sull'azione terapeutica negli epilettici di alcune sostanze vaso dilatatrici. *Rev. di pat. new.*, Janvier et Février 1934.
- BOUTTIER. — L'état de mal épileptique.
- COLIN. — Contribution à l'étude et au traitement de l'épilepsie dite essentielle. *Thèse de Nancy* 1925.
- DAMAYE. — Formes et traitement de l'état de mal épileptique. *Annales Médic. psychologiques*, 4 Nov. 1929. T. II.

- DAMAYE. — Traitement de l'épilepsie et de l'état de mal épileptique. *Progrès Médical*, 23 Juillet 1927.
- DEJEAN et HUGUES. — Essai de traitement des crises épileptiques par les bromures d'acétylcholine. *Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*. N° 12, Février 1932.
- DEJEAN et HUGUES. — L'acétylcholine dans la migraine ophthalmique. *Presse Médicale*. N° 13, 24 Déc. 1932.
- DUBLINEAU et DORÉMIEUX. — Acétylcholine et épilepsie. *Annales médico psychologiques*. T. II, N° 4 Nov. 1935.
- ETIENNE. — Le rôle des spasmes vasculaires dans la pathogénie de l'épilepsie. *XII^e Réunion Neurologique Internationale Annuelle* des 31 Mai et 1^{er} Juin 1932. Analyse dans la *Gazette des Hôpitaux*, N° 73, 10 Sept. 1932.
- ETIENNE. — Le rôle des spasmes vasculaires, des troubles vago-sympathiques et des troubles endocriniens dans la pathogénie de l'épilepsie d'après la clinique médicale. *Revue de l'Est*, N° 2, 15 Janvier 1933.
- ETIENNE, LOUYOT, Mlle CULLÈRE et SIMONIN. — Epilepsie et acétylcholine. *Revue Médicale de l'Est*, N° 5, 1^{er} Mars 1931.
- FRIBOURG, BLANC, LASSALE et PASSA. — Efficacité de l'acétylcholine dans le traitement de l'épilepsie traumatique. *Presse Médicale*, N° 94, 23 Nov. 1935.
- GALLOT. — De l'emploi de l'acétylcholine dans le traitement de l'épilepsie. *Journal de Médecine de Paris*, N° 3, 23 Janvier 1936.

GENNES (de). — Deux observations d'état de mal épileptique arrêté par l'acétylcholine. *Bullet. et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. N° 28, 4 nov. 1932.

GIMENAT. — Traitement de l'état de mal épileptique par l'acétylcholine. *Gaceta Medica espanola*. N° 5, Fév. 1933.

LACHELIN. — Contribution à l'étude expérimentale de certains dérivés de la choline. *Thèse Paris*, 1935.

LAUGHLIN. — Acétylcholine in the treatment of Epilepsy. *The british medical journal*. N° 3779. 10 Juin 1933.

LE BLAYE, HUET. — L'état de mal épileptique. Acétylcholine ou Somnifène. *Journal de Médecine de Paris*, N° 23, 6 Juin 1935.

LEMAIRE et PATEL. — Les modifications de la tension du liquide céphalo-rachidien et leur traitement. *Paris Médical*, N° 49, 4 Déc. 1931.

LLYOD. — Acétylcholine in epilepsy. *The bristish medical journal*. N° 3.779. 10 Juin 1933.

LÆPER, LEMAIRES et PATEL. — Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la pression rachidienne. *C. R. de la Soc. de Biol*. N° 34, 1929.

LUCCHINI. — Le traitement de l'état de mal épileptique.

LOUYOT. — Spasmes artériels cérébraux et acétylcholine. *Revue Médicale de l'Est*, n° 7, 1^{er} avril 1933.

LOUYOT et SIMONIN. — Modifications vasculaires et physiopathologie de la crise convulsive épileptique. *Revue Médicale de l'Est*, n° 11, 1^{er} juin 1932.

MARCHAND. — Les accidents épileptiques d'origine pleuro-pulmonaire. *Gazette des Hôpitoux*, n° 100, 16 déc. 1931.

MEYNADIER. — Le traitement des épilepsies par l'Acétylcholine. *Thèse de Lille*, 1936.

MICHON. - - Données actuelles sur le traitement de l'épilepsie. *Revue Médicale de l'Est*, t. LX, n° 23, 1^{er} déc. 1932.

PAGNIEZ. - Acquisitions récentes sur la physiologie pathologique et la pathogénie de l'épilepsie. *Revue Neurologique*, 1932.

— Le traitement de l'épilepsie. *La Presse Médicale*, n° 53, 4 juillet 1934, p. 1081.

PAGNIEZ, PLICHET et DECOURT. — A propos du traitement de l'état de mal épileptique par les injections d'acétylcholine. *La Presse Médicale*, n° 22, 16 mars 1932.

PASQUEREAU. — Le traitement de l'état de mal épileptique. *Thèse de Paris*, 1932.

PICARD, Ey. MARQUET. — Efficacité préventive et curative de l'acétylcholine sur certaines manifestations épileptiques (crises subintrantes, impulsions et troubles de caractère). *Annales médico psychologiques*, XV^e série, t. II, n° 4, nov. 1935.

POPÉA et EUSTATZIOU. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'accès d'épilepsie. *Presse Médicale*, 21 mai 1927.

SOREL. — L'état de mal épileptique. Son traitement par le somnifène. *Soc. Médicale des hôpitaux de Paris*, 26 janvier 1931.

VILLARET et JUSTIN BESANÇON. — L'acétylcholine. Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques. *Paris Médical*, n° 26, 30 juin 1928, p. 589.

— Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. *Presse Médicale*, 12 mai 1934.

VILLARET. — Etude critique sur l'emploi des éthers sels de la choline en clinique. *Presse Médicale*, 25 avril 1931.
